

<종설 (Review Article)>

만성 C형 간염에서 Peginterferon-alpha와 Ribavirin 병합요법

연세대학교 의과대학 내과

한광협 · 윤영훈

Peginterferon-alpha and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C

Kwang-Hyub Han, M.D. and Young Hoon Yoon, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

서 론

현재 B형 간염은 전세계에 약 4-5억 명의 보유자가 있다고 추정되며 C형 간염은 약 1억 5천만 명 이상의 보유자가 있다고 추정된다. C형 간염은 선진국 만성 간염의 약 70%, 우리 나라 만성 간질환의 약 15-20%에서 관련이 있으며 대다수가 무증상으로 실제 간질환의 유병률은 보다 높을 수 있다. C형 간염의 자연경과는 성인에서 감염 후 만성으로 진행 위험이 높으며 일부에서는 무증상으로 임상 경과가 양호하나 만성으로 진행되는 경우 자연 회복이 드문 대신에 병이 서서히 꾸준히 진행되어 간경변으로 진행되거나 간암이 발생하기도 한다.

C형 간염을 예방하는 백신의 개발이 어려울 뿐 아니라 자연 치유나 항구적 면역능의 획득이 어렵지만 C형 간염의 성공적 치료는 C형 간염 바이러스(HCV)를 제거함으로써 임상적, 생화학적, 병리학적 호전을 유도하여 최종적으로 간경변증과 간암으로의 진행을 막을 수 있다. 지금까지는 C형 간염의 항바이러스치료에 인터페론과 리바비린(IFN/ribavirin)의 병합치료가 표준치료로 권고되었다. 그러나 치료에 따르는 부담에 비해 치료 효과

가 제한적인 점으로 임상에서 C형 간염 치료에 다소 소극적이었다. 최근 주 1회 투여해도 주 3회 투여 효과를 낼 수 있는 장기 지속형 페길레이티드 인터페론(pegylated interferon; PEG-IFN)의 개발 이후 다기관 대조 임상을 토대로 기존의 IFN보다 치료 효과가 우수하며 투여가 간편한 점이 인정되어 치료 지침으로 여겨지던 기존의 IFN/ribavirin 병합요법 대신에 PEG-IFN과 ribavirin (PEG-IFN/ribavirin) 병합요법이 추천되면서 점차 기존의 치료법을 대신하고 있으며 구미에서는 표준치료로 권장되고 있다. 국내에서도 최근 본인 전액 부담을 전제로 시판이 허용된 상태이다. 최근 미국에서 PEG-IFN/ribavirin의 병합요법을 토대로 한 임상의를 위한 C형 간염 치료 지침이 발간되어 이를 참조하여 C형 간염 치료의 새로운 방향에 대해 정리하고자 한다¹.

1. C형 간염의 자연경과

C형 간염의 자연경과는 병의 진행 과정이 장기간 서서히 진행하고 다양해서 정확하게 정의하기 어렵고, 대부분 증상이 없기 때문에 예측하기 어렵다. C형 간염은 급성 C형 간염이 발병한 환자의 55-

Key Words: 만성 C형 간염, Peginterferon, Ribavirin

85%에서 만성으로 진행하며 또한 그 중에서 5-20%는 20-25년 후에 간경변으로 진행되는 것으로 보고되었다.^{2,3} 그러나 실제 일반 인구 집단 내의 간경변 이행률은 이보다 낮을 수 있다. C형 간염 바이러스에 의해 간경변까지 진행된 환자에서는 간세포암의 발생 위험이 높으며, 10년 후 약 30% 정도에서는 말기 간질환으로 진행할 수 있다.⁴ 한 등의 조사에서는 C형 간염 환자 208명 중 21명 (10.1%)에서 간암이 발생하였으며 연간 간암 발생률이 3.82%로 B형의 2.20%보다 높았다.⁵

만성 C형 간염 환자에서 간경변으로 진행되는 데 보통 20년 이상의 기간이 소요되나 고령의 감염자, 남성, 습관적 음주자, 비만이거나 지방간을 가진 경우, HIV 감염이 합병된 경우 간경변의 진행 위험이 높아진다.⁶⁻⁸ 간조직 생검에서 문맥섬유화 이상의 소견은 향후 간질환의 진행을 예견할 수 있는 중요한 지표로 HCV에 대한 항바이러스치료가 필요하다.^{7,9,10} Ikeda 등¹¹은 만성 C형 간염 환자에서 장기적 관찰을 통하여 5년과 10년 뒤 간암의 발생률이 1,191명의 IFN을 투여한 군에서 2.1%와 4.8%로 452명의 투여하지 않은 군의 7.6%와 12.4%보다 낮아 IFN의 투여가 간암 발생률을 낮출 수 있다고 보고한 바 있다

2. C형 간염의 치료 목표 및 결과의 판정¹

치료의 목표는 HCV를 체내에서 제거함으로써의 질환의 진행과 합병증을 예방하는 것으로 이러한 치료 효과의 평가 지침으로 흔히 HCV RNA 검사가 중요하다. 지속적인 바이러스 반응(sustained virologic response, 이하 SVR)이란 각각 치료의 종료 시점 및 치료 후 6개월에 혈청 내에 HCV RNA가 검출되지 않는 것이다. SVR을 보이는 환자의 대부분은 치료 초기에 HCV RNA 수준이 2-log₁₀ 이하로 감소하거나 치료 12주 내에 HCV RNA가 검출되지 않을 정도로 현격한 바이러스의 감소를 보이는데, 이를 초기 바이러스 반응(early virologic response, 이하 EVR)이라 하고, 치료 종료 반응(end of treatment response, 이하 ETR)은 이후 치료 종료 시점까지 바이러스가 검출되지

않는 경우이다. 치료 중에는 바이러스가 검출되지 않다가 치료 종료 후에 다시 검출되는 경우를 재발로 평가한다. 치료 중에도 HCV RNA가 일정한 수준으로 지속되는 경우는 비반응군(nonresponders; NR)으로, 치료 후 HCV RNA가 2-log₁₀ 이하로 감소하지만 완전히 박멸되지 않는 경우는 부분-반응군(partial responders; PR)으로 평가한다. 치료 후 SVR을 보인 환자에서는 간조직생검상 섬유화의 호전을 포함한 조직학적 호전이 동반된다.¹²

3. Pegylated interferon (PEG-IFN)의 특성

PEG-IFN은 IFN 분자에 비활성 polyethylene glycol (PEG)을 결합시킴으로써, 신장 청소율을 낮추고 IFN의 대사를 변화시켜 반감기를 증가시키는데,¹³ 이렇게 길어진 반감기 때문에 주당 1회의 피하주사로도 투여가 가능하다. 이러한 pegylation 기법을 통해 40 kd PEG chain form IFN-alfa 2a (Hoffmann-LaRoche Corp.)와 12 kd PEG chain form IFN-alfa 2b (Scherung-Plough Corp.)가 개발되었고 PEG 분자량이 클수록 반감기가 길어지고 일정한 혈중 농도를 기존의 IFN에 비해 높은 상태로 장시간 유지할 수 있다.¹⁴ 기존의 IFN의 짧은 반감기와 빠른 청소율로 인한 단점을 보완하여 혈청 약물 농도를 장시간 일정하게 유지함으로써 주 1회 투여로 환자의 치료 순응도 및 치료 성적 향상에 기여할 수 있게 되었다.

4. C형 간염의 PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 치료

1) Naive 환자에서 PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 치료 성적

처음 항바이러스치료를 받는 C형 간염 환자에서 PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 치료 성적은 대규모 대조 임상 시험 결과 PEG-IFN/ribavirin 병합요법이 기존의 IFN/ribavirin 병합요법에 비해 치료 효과가 우수하였다.^{15,16} PEG-IFN alfa-2b는 1.5 μg/kg의 용량으로 ribavirin 800 mg과 병용하였고, PEG-IFN alfa-2a는 정해진 180 μg의 용량에 체중에 따라 ribavirin의 용량을 차등화하여(75 kg 이하에서는 1,000 mg, 75 kg 이상에서는 1,200

mg) 병용하였다(그림 1, 2). 이 두 가지 PEG-IFN의 치료 효과를 상대적으로 비교하지는 않았지만, 치료반응과 부작용에 있어서 임상 결과는 큰 차이가 없는 것으로 보인다.

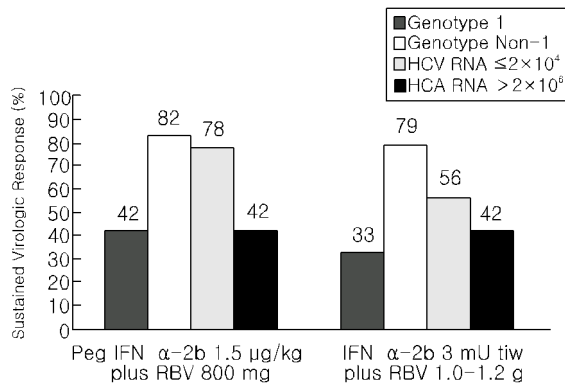


Figure 1. Sustained virologic response rates with peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy for 48 weeks according to genotype and viral concentration.

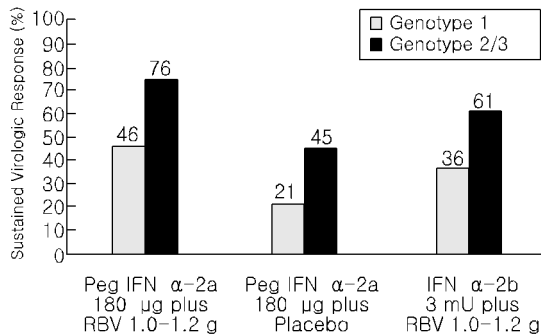


Figure 2. Sustained virologic response rates with peginterferon alpha-2a or Interferon alpha-2b and ribavirin therapy according to genotype.

치료 효능 및 반응의 예측 인자로 HCV의 유전자형이 가장 중요한 것으로 알려져 있는데, 치료 반응의 비율이 높았던 경우는 HCV 유전자 2와 3형에서, 치료 전 HCV RNA가 낮은 수준일 때, 나이가 어릴수록, 체중이 적을수록, 간조직 소견상 섬유화 병기가 낮은 경우이다. PEG-IFN/ribavirin의 병합요법에서 SVR과 관련된 독립 변수는 1형이 아닌 유전자형, 40세 이하의 나이, 체중이 75 kg 이하일 때였다. HCV 유전자 1형 감염 환자에서

SVR은 42-46%였는데, 이 중에서도 바이러스의 양이 2×10^6 copies/mL 기준 이상에서는 41%, 바이러스의 양이 기준치 이하의 경우($\le 2 \times 10^6$ copies/mL)는 56%의 SVR을 보였다. 반면에 유전자 2와 3형에서의 SVR은 76%-82%였고, 이 중 바이러스의 양이 많았던 경우($> 2 \times 10^6$ copies/mL)는 74%, 바이러스의 양이 적었던 경우($\le 2 \times 10^6$ copies/mL)는 81%의 SVR로 유의한 차이가 없었다.¹⁵⁻¹⁷

초기 바이러스 반응(Early Virologic response, EVR)은 PEG-IFN/ribavirin의 병합요법에서 SVR을 예측하는 데 유용하여 치료 12주에 HCV RNA가 기저치에 비해 적어도 2- \log_{10} 이하로 감소한 EVR 환자의 65-72%에서 SVR이 있었던 반면, EVR이 없었던 환자에서는 97%에서 SVR을 얻는데 실패하였다.¹⁸

치료 기간 및 ribavirin 용량은 Genotype 1의 경우, 1000-1200 mg의 고용량 ribavirin으로 48주간 치료시 SVR의 효과가 가장 높았으나 유전자 2, 3형의 경우는 PEG-IFN과 ribavirin 800 mg의 용량으로 24주간 치료로 충분하다.¹⁷

부작용은 일반적으로 기존의 IFN/ribavirin 병합요법의 부작용과 유사하다. 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 우울증, 갑상선 기능 이상, 집중 장애, 기억장애, 시각 장애, 피로, 근육통, 두통, 오심, 구토, 피부 자극, 경도의 발열, 체중 감소, 불면증, 청각 장애, 이명 등이 있는데, 이 중 'Flu-like' 증상과 우울증은 기존의 IFN/ribavirin 병용치료에 비해 PEG-IFN 치료에서 더 적은 것으로 보고되었다.¹⁷ Ribavirin과 관련된 부작용들에는 용혈성 빈혈, 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 통풍 등이 있지만, 가장 중요한 것은 선천성 기형을 유발할 수 있기 때문에 복용 중뿐만 아니라 치료 종료 후 6개월까지는 엄격한 피임이 필요하다.

2) PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 치료 대상¹ 병합치료의 치료 대상에 해당되는 경우는

- 1) 18세 이상, 2) 비정상적 ALT값, 3) 간조직 생검상 심한 섬유화를 동반한 만성 간염, 4) 대상성 간질환, 5) 심각한 빈혈 및 백혈구감소증이 없으며

신장 기능이 유지되는 경우, 6) 이전에 C형 간염에 대한 치료를 했던 경우, 우울증의 병력이 있다 하더라도 잘 조절되는 경우, 7) 환자가 치료에 대한 의지를 갖고 있는 경우이며,

치료를 개인별로 신중히 고려해야 할 경우는

- 1) ALT값이 정상인 경우, 2) 이전에 다른 치료에서 반응이 없었거나 재발한 경우, 3) 현재 상습적 약물 투여 또는 알콜중독 상태라 하더라도 이에 대한 치료 의지를 가진 경우, 4) 간조직생검상 정도의 섬유화만 있는 경우, 5) 급성 C형 간염, 6) HIV와의 복합감염, 7) 18세 이하의 연령, 8) 만성 신장질환, 7) 비대상성 간질환, 8) 간이식 환자 등이며

치료의 금기증은

- 1) 조절되지 않는 심한 우울증, 2) 신장, 심장, 폐이식 환자, 3) 자가면역성 간염 환자, 4) 조절되지 않는 갑상선기능항진증, 5) 임신 중이거나 적절한 피임을 할 수 없는 경우, 6) 심각한 동반 질환이 있는 경우(심한 고혈압이나 심부전, 심각한 관상동맥질환, 조절되지 않는 당뇨, 폐쇄성 폐질환 등), 7) 약제에 과민 반응이 있는 경우이다.

3) 이전 치료에 실패한 환자에서 PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 재치료

비반응(NR) 및 부분반응(PR) 환자군에서 PEG-IFN/ribavirin 병합요법; 기존의 IFN 단독치료와 IFN/ribavirin 병합요법에 NR인 환자에서 PEG-IFN alfa/ribavirin 병합요법의 치료 성적은 SVR이 각각 25-40%와 10%였다.^{19,20} 재치료에서 반응이 있었던 군은 기존의 처음 치료에서 PR이었던 경우였고, 초치료에 NR인 경우 재치료에서 치료 효과는 매우 낮다. 치료에 반응이 좋을 것으로 예상할 수 있는 인자로는 유전자 형이 1형이 아닌 경우, 치료 전 HCV RNA 기저치가 낮은 경우, 섬유화의 정도가 경한 경우 등이다.

그러므로 기존 IFN 치료에 반응을 보이지 않았거나 재발한 환자에게 PEG-IFN/ribavirin 병합치료를 고려할 수 있으나, 이전에 PEG-IFN/ribavirin 병합치료를 실패한 경우는 재치료가 효

과가 없어 현재로서는 권장하지 않는다.

재발 환자에서 PEG-IFN/ribavirin 병합요법; 기존의 IFN 단독치료로 재발하였던 환자군에서 기존의 IFN/ribavirin 병합요법을 24주간 시행했을 때 약 절반에서 SVR을 얻을 수 있었지만,²¹ 재발 환자군에 대한 PEG-IFN/ribavirin 병합요법의 치료 효과가 더욱 우수할 것으로 예상된다.

4) 유지치료

만성 C형 간염의 치료의 근본적인 목표는 HCV의 완전한 제거이지만, IFN 치료에 대한 바이러스의 반응이 없는 경우에서도 간의 조직학적 호전이 일어날 수 있어서 간섬유화의 진행을 막고 간경변으로의 진행을 늦출 수 있거나, 간경변으로 진행되는 비율이 감소되고, 간세포암의 발생률도 감소시킬 수 있다는 보고도 있다.^{22,23} 그러나 유지치료의 일반적 적용을 위해서는 대규모의 전향적 대조군 임상시험의 검증이 필요하다.

5. C형 간염의 국내 치료 성적

한국에서의 HCV의 유전자형은 Ib가 60-70% 정도로 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 지금까지 국내에서 IFN/ribavirin 병합요법의 만성 C형 간염 치료 성적은 이 등이 처음으로 인터페론 단독 투여에 실패하였거나(NR, PR) 재발된 환자를 대상으로 병합요법을 시행한 결과 약 47%의 SVR을 유도할 수 있었다고 보고하였다.²⁴ 윤 등은 40명의 과거에 IFN 치료를 받지 않았던 만성 C형 간염 환자에서 24주 치료로 SVR이 37.5%로, IFN 단독치료 성적인 17.1%보다 우수하다고 보고하였다.²⁵ 김 등은 초치료로 24주의 병합치료를 시행받은 85명의 만성 C형 간염 환자에서 SVR이 45%였으며 이전에 24주의 인터페론 단독 또는 리마리린 병합치료로 SVR을 획득하는 데 실패하였던 환자 44명에서는 24주의 병합치료의 성적이 SVR이 41% 이었음을 보고하였다.²⁶

국내 연구의 임상 치료 결과는 대부분 후향적 분석을 토대로 작성되어 무작위 대조군 연구가 이루어지지 않았으며, 치료 예후의 주요 인자인 HCV의

유전자형, HCV RNA 정량분석 등을 고려한 연구가 이루어지지 않았던 아쉬움이 있으나 전체적 치료 성적은 외국 문헌 보고와 큰 차이는 없었다. 외국에서는 유전자 1형의 경우 SVR의 효과를 높이기 위해 48주 치료를 권장하고 있으나 24주 치료 후 재발된 환자에서 반복 재치료한 성적을 합할 경우 재발 환자의 약 50%에서 SVR을 유도할 수 있어 48주 치료시의 효과와 유사한 성적을 얻을 수 있어 향후 이에 대한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

최근 국내에서 PEG-IFN alfa-2a/ribavirin 병용요법의 다기관 전향적 임상 연구가 HCV의 유전자형, HCV RNA 정량분석 결과를 토대로 각각 24주 및 48주 투여로 진행 중이며 12주의 EVR가 77%로 기존의 치료에 비해 고무적으로 높은 점으로 최종 SVR의 결과가 우수할 것으로 기대되며 치료 반응이 불량한 것으로 알려진 유전자 1형에서도 초치료 환자에서 EVR가 84%로 매우 치료 반응이 좋았다.

6. 특수한 환자군에서 항바이러스치료

혈청 ALT가 정상인 환자에서의 치료 시도는 현재로서 혈청 ALT값에 상관없이 간조직생검에서 간 질환의 정도, 심각한 부작용의 가능성, 치료에 대한 반응의 가능성, 동반 질환 유무 등을 고려하여 개별적으로 신중히 결정되어야 할 것이다.

신장질환을 가진 환자들은 수혈이나, 혈액투석으로 인해 HCV에 노출될 가능성이 높아 투석 환자에서 C형 간염은 비교적 흔한 간질환이다. 신장질환 환자에서도 필요에 따라 간조직생검을 시행하고 그에 따라 항바이러스치료 여부를 고려할 필요가 있다.²⁷ 신장 크레아틴 청소율이 50 mL/min 이하인 경우나 투석을 시행 중인 말기 신부전 환자에서는 ribavirin이 심각한 용혈을 일으키기 때문에 금기로 되어 있어²⁸ 신장 기능이 저하된 환자에서는 IFN 단독치료가 타당하다. 이러한 환자에서는 IFN의 반감기가 길어지기 때문에, 부작용이 더 흔하여 용량을 줄이거나 치료를 중단하게 되는 경우가 많다. PEG-IFN alfa-2a의 경우 용량을

135 μ g으로 줄여서 투여할 것을 권고하고 있다.²⁹

장기 이식 환자에서는 이식 후 C형 간염에 의한 간질환의 진행과 섬유화가 빠르게 진행된다.³⁰ HCV와 연관된 간질환으로 인해 간이식을 받은 환자에서도 이식 후 C형 간염이 지속되는 경우가 대부분이고, 다른 장기 이식을 받은 환자에서와 마찬가지로 간질환이 빠르게 진행된다.³¹ IFN 치료는 신장이식 환자에서 이식된 장기의 거부 반응을 증가시킬 위험으로 심장, 폐, 신장이식 환자에서는 치료를 권하지 않고 있다.^{32,33} 반면, 간이식환자에서의 치료는 거부 반응의 위험이 비교적 적은 것으로 알려져 있고, 이식 후 C형 간염으로 인한 간질환의 진행 위험 때문에 항바이러스치료가 시도되었고 IFN/ribavirin 병합치료의 임상 시험 결과, 부작용의 빈도가 상대적으로 높았고, SVR은 25% 정도로 상대적으로 낮았다.³⁴ 간이식 환자군 대상으로 PEG-IFN/ribavirin 병합요법에 관한 임상 시험은 현재 진행 중이다.

급성 C형 간염 환자를 대상으로 한 임상 시험에는 많은 제한점이 있고, 명확한 치료 지침이 확립되어 있지 않다. 지금까지 보고된 바로는 기존의 IFN 단독치료로도 만성 간염에 비해 치료 성적이 좋았다. 현재로서 급성 간염이 발병한 후 2-4개월까지 자연적인 바이러스 소실을 기다려 보는 것이 합당하다는 의견이 지배적이며,³⁵ PEG-IFN/ribavirin 병합치료의 임상 자료는 없는 실정이다.

맺는 글

C형 간염은 아직 효과적인 간염 백신의 개발이 어려운 시점에서 현재로서 최선의 관리는 먼저 간염에 걸리지 않는 것이 중요하나 이미 감염된 경우 항바이러스 치료 대상자를 잘 선택하여 적절한 치료를 시도하는 것이 최선의 방법이다.

새로운 PEG-IFN/ribavirin 병합치료는 기존의 치료가 다소 불충분한 시점에서 보다 효과적이면서도 투여가 간편하고 안전한 치료법일 것으로 기대한다. 그러나 보험 적용 문제 등으로 기존의 치료에 비해 고비용을 부담해야 하는 점을 감안하여

새로운 치료법의 적절한 대상자의 선정과 국내 현실에 맞는 치료법의 적용으로 비용 대비 최대 치료 효과를 올릴 수 있기를 기대한다.

앞으로 치료법의 적용이 해외의 임상 자료나 지침에만 의존할 것이 아니라 이를 참조하여 우리나라에서 실시한 다기관 전향적 임상 연구 자료를 토대로 우리 현실에 맞는 임상 지침이 세워지기를 기대한다.

색인단어: 만성 C형 간염, Peginterferon, Ribavirin

참 고 문 헌

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C 2004; 39:1147-1171.
2. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 324-328.
3. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S1-S2.
4. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *J Hepatol* 1997;27:201-205.
5. 한광협, 안상훈, 김동기 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사(Screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구. *대한 암학회지* 2000;32:1084-1092.
6. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group*. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups*. *Lancet* 1997;349:825-832.
8. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
9. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
10. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-909.
11. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999;29:1124-1130.
12. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
13. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
14. Xu ZX, Hoffman J, Patel I, Joubert P. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon alfa-2a (IFN alfa-2a) to healthy subjects. *Hepatology* 1998; 28:702A.
15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
17. Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346-355.
18. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
19. Jacobsen IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results [Abstract]. *Gastroenterology* 2003;124:A540.
20. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023.
21. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med* 1998;339: 1493-1499.
22. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
23. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *IHIT Study*

- Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.
24. 이천균, 한광협, 정정일 등. 인터페론 단독 투여에 지속적 치료효과가 없었던 만성 C형 간염 환자에서의 인터페론과 리바비린의 병용치료. *대한소화기학회지* 1999;33:232-239.
 25. 윤병철, 김형주, 김길수, 유호대, 이상욱, 한병훈. 만성 C형 활동성 간염에서 인터페론과 리바비린 병합요법의 치료효과. *대한소화기학회지* 2001;37:203-209.
 26. 김지현, 한광협, 최중원 등. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론과 리바비린 병합요법의 장기적 치료효과. *대한소화기학회지* 2003;41:498(초록).
 27. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3576-3582.
 28. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19(suppl 1):17-24.
 29. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen O, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657.
 30. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992;103:317-322.
 31. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998;53:1374-1381.
 32. Mancini C, Gaeta A, Lorino G, et al. Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. *Transplant Proc* 1989;21(1 pt 2):2429-2430.
 33. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Ng IO. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993;56:1095-1098.
 34. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-504.
 35. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.